

令和 2 年 5 月 27 日現在

機関番号：11301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2018～2019

課題番号：18H06100・19K21220

研究課題名(和文) 不斉ラジカル環化カスケードを基盤としたハイブリッド型中分子の迅速合成

研究課題名(英文) Synthesis toward hybrid middle molecules via asymmetric radical cascade cyclization

研究代表者

古田 未有 (Furuta, Miyu)

東北大学・薬学研究科・助教

研究者番号：40819299

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：生合成的に異なる系統の化合物によって構成されるハイブリッド型中分子化合物が創薬において注目されている。本研究では、インドールとジテルペンのハイブリッド型化合物群の迅速合成を目指した。まず、これらのジテルペン骨格に共通する連続第四級不斉炭素中心構築法を開発することとした。鎖状の環化前駆体を調製し、光酸化還元触媒を用いたカスケード反応により、第四級不斉炭素中心構築の足がかりとなる二環性シクロプロパンの合成に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、インドールとジテルペンのハイブリッド型化合物群に注目し、これらの共通骨格の構築をモデル化合物を用いて検討した。鎖状の環化前駆体に対し、可視光と触媒を作用させると、ハイブリッド型化合物の共通骨格構築の足がかりとなる二環性シクロプロパンが生成した。開発した手法は、可視光を用いる温和な条件であり、複雑な化合物へも適用可能である。さらに、ハイブリッド型化合物のみならず、生物活性テルペン類の合成にも応用可能である点で意義がある。

研究成果の概要(英文)：Indole/diterpene hybrid molecules have unique skeleton and biological activities. In this study, we focused on the development for the construction of their diterpene skeletons via cascade cyclization. First, we investigated the synthesis of quaternary carbon centers. Bicyclic cyclopropanes were provided from acyclic precursor by using photoredox catalysis to access the quaternary carbon centers of the diterpene skeleton.

研究分野：有機合成化学

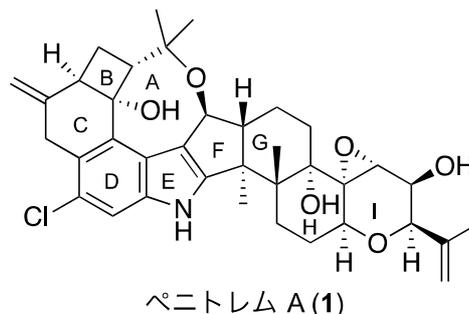
キーワード：有機化学 生物活性天然物 ラジカル環化 インドールジテルペン カスケード反応

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

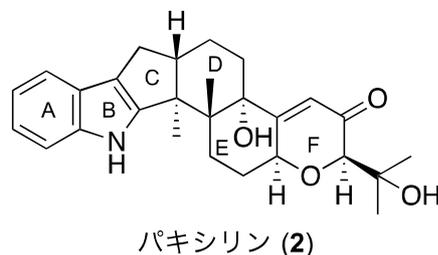
近年、単純な構造の低分子化合物を中心とした創薬が行き詰まる中、複雑な骨格の天然物をモチーフとした中分子化合物が注目されている。中でも、生合成的に異なる系統の化合物によって構成されるハイブリッド型中分子化合物は、それぞれが持つ元来の生物活性とは異なる活性を示すことが期待されるのみならず、両ユニットの様々な組み合わせにより大きなケミカルスペースを持つ化合物群を合成可能である等、極めて魅力的な医薬シーズである。しかし、複雑な多環式骨格や多くの官能基を有する化合物の合成は、現代の科学技術を持ってしても容易ではなく、目的化合物の量的供給や構造活性相関研究を視野に入れた誘導体合成は困難である。そのため、複雑な骨格を有する化合物の網羅的な迅速合成法が求められている。

ペニトレム A (1) はインドールとジテルペンのハイブリッド型中分子化合物であり、A-549 や HL-60 細胞株に対し抗腫瘍活性を示す。一方で、シクロブタン環、8員環エーテルを含む 9 環性骨格、および F,G 環に連続する第四級不斉炭素中心を有する複雑な構造のため極めて合成が困難で、Smith らによる類縁体合成が唯一の報告である。右部ジテルペンユニットの構築には、多くの不斉中心の構築と工程数削減の観点からカスケード型連続環化反応が有用であり、これまでカルボカチオンやラジカルを経由した手法が広く開発されてきた。しかし、従来手法は、酸化段階の高い多官能基性基質へと適用するのは極めて困難であり、官能基許容性が高い多環性テルペン骨格の一挙不斉構築法は未だ確立されていない。



2. 研究の目的

本研究では、多環性インドールアルカロイドとジテルペンのハイブリッド型化合物に着目し、未だ開発されていない官能基許容性が高い多環性テルペン骨格の不斉一挙構築法を開発する。独自の多環性インドール骨格構築法と両者の連結法を組み合わせ、インドール/ジテルペンハイブリッド型中分子化合物の網羅的な迅速合成に新たな合成指針を示すことを目的とする。具体的には、ペニトレムや類縁体であるパキシリン(2)の網羅的合成に向け、これらに共通するジテルペン骨格の新規合成法開発を目指す。



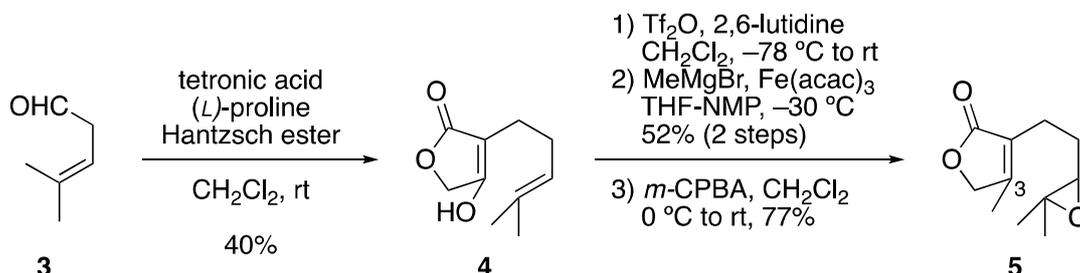
3. 研究の方法

ペニトレム類の合成に向け、まずはパキシリン(2)の合成を鍵として、インドール/ジテルペンハイブリッド型化合物に共通するジテルペン骨格構築法を創製しようと考えた。パキシリン(2)のジテルペン骨格は、官能基許容性が高い、温和なラジカル条件による独自のカスケード型反応を開発し、立体選択的に一挙に構築することとした。ジテルペン骨格構築に先立ち、モデル化合物を用い、ペニトレム A (1) の FG 環やパキシリン(2) の CD 環に共通の連続する第四級不斉炭素中心一挙構築を検討することとした。

4. 研究成果

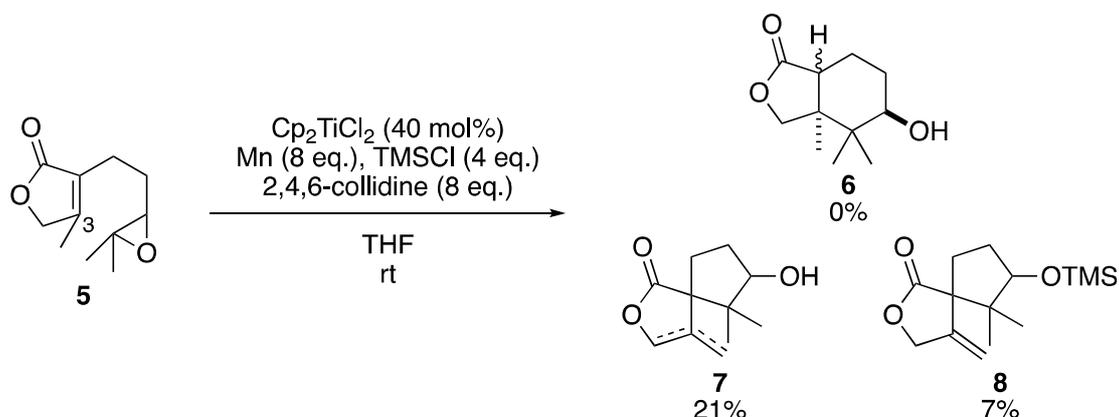
(1) ラジカル環化による連続第四級不斉炭素中心一挙構築の試み

カスケード型ラジカル環化反応によるジテルペン骨格構築に先立ち、モデル化合物を用いてパキシリン(2)の CD 環部連続第四級不斉炭素中心一挙構築の妥当性を検討することとした。まず、パキシリン(2)の D 環部骨格炭素に相当する環化前駆体の合成を行なった。プレニルプロミドから 2 段階で誘導したアルデヒド 3 とテトロン酸の Knoevenagel 縮合と還元により D 環部骨格炭素を伸長した。続いて、4 のヒドロキシ基をトリフラートに変換後、Kochi-Furstner カップリングにより、3 位にメチル基を導入し、エポキシ化を経て環化前駆体 5 を調製した。



エポキシド 5 に対し、触媒量のチタノセンジクロリドと過剰量のマンガノ、添加剤として TMSCl

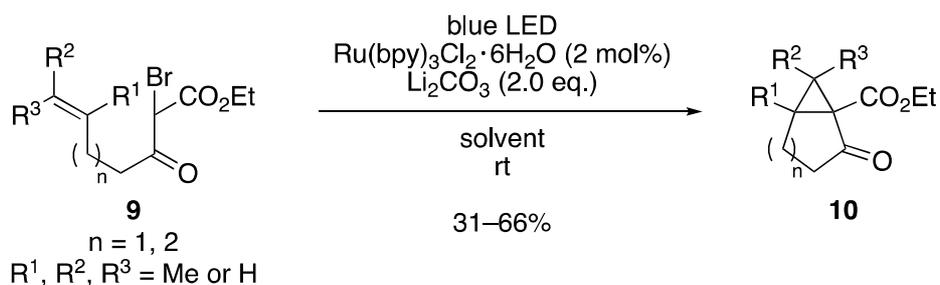
と 2,4,6-collidine を用いるラジカル条件を検討したところ、目的の連続第四級不斉炭素中心を有する二環性モデル化合物 **6** は得られず、スピロ化合物 **7**、**8** が生成した。これは 3 位メチル基の立体障害により、望む 6-endo 環化より 5-exo 環化が優先したと考察した。目的の 5-6 員環化合物は得られなかったものの、本手法は α -スピロ- γ -ブチロラクトンの新規合成法として有用であり、本骨格を有する天然化合物の合成に応用可能だと考えられる。以上の結果より、連続する第四級不斉炭素中心を一挙に構築するのは困難と考え、段階的に導入することとした。



(2)カスケード型環化による二環性シクロプロパンの合成

シクロプロパンは有機合成化学上開環反応や環拡大反応の中間体として多用されている。そこで、パキシリン(2)の第四級不斉炭素中心のメチル基は、シクロプロパンの開環により導入することとした。シクロプロパンはカスケード型環化により、パキシリン(2)の C 環部とともに構築しようと考えた。官能基許容性の高い新たなシクロプロパン合成法の開発のため、温和な可視光酸化還元触媒を用いた反応条件を検討した。

種々のアルキルハライドとアセト酢酸エステルから環化前駆体 **9** を調製した。この α -プロモ- β -ケトエステル **9** に対し、青色 LED 照射下、光酸化還元触媒として $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ を用い、炭酸リチウムを作用させると、室温でカスケード型環化が速やかに進行し、5 員環を有する二環性シクロプロパン **10** を中程度の収率で得ることに成功した。本条件は、さまざまな置換アルケンにも適用でき、6 員環を有する二環性シクロプロパンも合成可能であった。今後は、本手法の最適条件の検討と更なる基質適用範囲の拡大および反応機構の解明を行い、インドールジテルペンハイブリッド型化合物に共通する第四級不斉炭素中心導入の足がかりとなるシクロプロパンを構築する予定である。さらに、本手法はさまざまな生物活性テルペンの中間体の新たな合成手法として応用できると考えている。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Furuta Miyu, Sugiyama Kyoko, Yamaguchi Minami, Ueda Hirofumi, Tokuyama Hidetoshi	4. 巻 67
2. 論文標題 Synthesis of Propargylic Ethers by Gold-Mediated Reaction of Terminal Alkynes with Acetals	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 872 ~ 876
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） DOI: 10.1248/cpb.c19-00322	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 井手皓太、古田未有、徳山英利
2. 発表標題 光酸化還元触媒を用いた α -ブromo- β -ケトエステルのラジカル反応による二環性シクロプロパン合成法の開発
3. 学会等名 第140回日本薬学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 若原裕子、寺地穂果、野呂亮広、坂田樹理、植田浩史、古田未有、徳山英利
2. 発表標題 (-)-Sespenineの合成研究
3. 学会等名 第140回日本薬学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高杉梨花、古田未有、徳山英利
2. 発表標題 Mycoleptodiscin Aの合成研究
3. 学会等名 第140回日本薬学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 古田未有
2. 発表標題 生物活性多環式テルペン類の合成研究
3. 学会等名 第3回女性研究者シンポジウム(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Miyu Furuta, Kyoko Sugiyama, Minami Yamagushi, Hiroshi Kameya, Kenji Sugimoto, Hirofumi Ueda, Hidetoshi Tokuyama
2. 発表標題 Synthesis of Propargylic Ethers by Gold-Mediated Reaction of Terminal Alkynes with Acetals
3. 学会等名 The 19th Tateshina Conference on Organic Chemistry(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井手皓太、古田未有、徳山英利
2. 発表標題 ラジカル環化反応を用いたLecanindole Dの合成研究
3. 学会等名 第58回日本薬学会東北支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 若原裕子、野呂暁広、寺地穂果、坂田樹理、植田浩史、古田未有、徳山英利
2. 発表標題 (-)-Sespenineの合成研究
3. 学会等名 第58回日本薬学会東北支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高杉梨花、古田未有、徳山英利
2. 発表標題 Mycoleptodiscin Aの合成研究
3. 学会等名 第58回日本薬学会東北支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kohta Ide, Miyu Furuta, Hidetoshi Tokuyama
2. 発表標題 Synthetic Studies on Lecanindole D
3. 学会等名 2nd Tohoku University-Sichuan University Pharmaceutical Sciences Collaboration Symposium (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hirofumi Ueda, Daichi Itagaki, Kazuya Marumo, Hiroshi Kaneya, Miyu Furuta, Hidetoshi Tokuyama
2. 発表標題 Total Synthesis of (-)-Dehydrobatzelladine C via Gold-Mediated Auto Tandem Catalysis
3. 学会等名 The 1st International Symposium on Hybrid Catalysis for Enabling Molecular Synthesis on Demand (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 飯村健太郎、佐藤敬直、内海樹、古田未有、植田浩史、徳山英利
2. 発表標題 分子内Mannich反応を利用したNeostenineの合成研究
3. 学会等名 第114回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----